

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成  
に向けた疫学研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒川峰夫

令和元年(2019)年5月

## 目 次

I. 総括研究報告書		
研究総括		
特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	黒川峰夫	3
(添付資料)一次調査票、二次調査票		
II. 分担研究報告書		
1. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	小松則夫	29
2. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	片山義雄	37
3. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	齋藤明子	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		43

## I. 総括研究報告

## 研究総括

研究代表者：黒川峰夫

（東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科 教授）

## 研究要旨

特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)は末梢血における慢性的な好酸球増加および好酸球浸潤による臓器障害を特徴とする症候群である。これまで行われた研究によりチロシンキナーゼの恒常的活性化を起こす特異的な染色体転座によって好酸球増多が引き起こされる疾患群、およびクローナルな好酸球増加が証明される慢性好酸球性白血病などが原因として同定され、独立した疾患として分類されてきている。それらに当てはまらない慢性好酸球増加症例についてはHESとして診断されるが、希少疾患であることもありその臨床像および分子生物学的な病態については未解明のままである。今研究は上記のHESに診断される症例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行うことで希少疾患であるHESの本邦における診療実態を明らかにすることを目的としておこなった。これまでの調査の結果、本邦におけるHES患者数や年齢・性別の分布および地域別分布が明らかとなった。今後は、詳細な臨床情報の収集により臨床像を明らかにすることで、診療ガイドライン作成を目指す。

## 分担研究者

黒川峰夫 東京大学・医学部附属病院・教授  
小松則夫 順天堂大学・医学部・教授  
片山義雄 神戸大学・医学部附属病院・講師  
齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター・室長

ない慢性好酸球増加症例についてはHESとして診断されるが、希少疾患であることもありその臨床像および分子生物学的な病態については未解明のままである。上記のチロシンキナーゼ恒常的活性化を引き起こす染色体転座が証明される疾患群については、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが分子標的治療薬として試みられており、その有用性が報告されているものの(Blood. 2004; 103: 473-478.)、いまだ保険診療では行われていない。HESに対する治療法としてはステロイド療法が中心に行われているが、診療ガイドラインではなく、個々の医療機関での経験をもとに診療が行われている。長期間の治療が必要となることや上記薬剤の長期使用による副作用の観点からは、HES患者の治療は現状で十分ではない。

## A. 研究目的

特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)は末梢血における慢性的な好酸球増加および好酸球浸潤による臓器障害を特徴とする症候群である。上記の慢性好酸球増加を来たす疾患群からは、これまで行われた研究によりPDGDRA・PDGFRB・FGFR1といったチロシンキナーゼの恒常的活性化を起こす特異的な染色体転座によって好酸球増多が引き起こされる疾患群、およびクローナルな好酸球増加が証明される慢性好酸球性白血病(Chronic eosinophilic leukemia, CEL)が独立した疾患として分類されてきている(IARC Press; 2008: 68-73.)。それらに当てはまら

本研究は上記のHESに診断される症例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行うことで希少疾患であるHESの本邦における診療実態を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

### B-1. HES 症例収集

本研究では多施設共同後方視的調査研究を行う。HESは希少疾患であることから、その頻度や臨床背景を調べるために症例登録システムを構築し、全国の診療施設からの登録を受ける。一次調査として全国の主要な施設の血液内科を対象に質問票(資料1)を用いたHESの診療実態の調査を行い、HES症例数を予測する。一次調査においてHES症例があると回答が得られた施設の代表者に対しては、より詳細な臨床情報を得るため二次調査として質問票(資料2)を用いた調査を行う。二次調査の調査内容としては、具体的な患者背景、家族歴、発症日、診断日、症状、浸潤臓器、合併症、血液検査所見、病理所見、染色体検査所見、これまでの治療内容と反応性、生存期間等が含まれる。調査する臨床情報に個人情報を含めず臨床情報は連結可能匿名化した上で対応表は各施設の研究責任者が保管し、経過情報は定期的に更新するものとする。臨床情報の保存及び解析は研究代表者の施設にて行う。なお、本研究はHESの症例数を明らかにすること自体を目的にしているため、目標症例数は設定しない。後述の検体集積についても、全体の症例数が不明な上に各施設の検体保存の状況等が様々であると考えられるため、目標数は設定しない。

### B-2. HES 症例収集

二次調査によって得られた情報をもとに、日本におけるHES症例の男女比、年齢中央値、実際に行われている治療内容の割合等の基本的だが未知の情報をまとめる。臨床情報の解析は、統計調査を専門とする研究分担者が関与し、統計学的手法を用いた解析が行われる。

### B-3. 検体集積および遺伝子情報の解析

HESは最新の診断基準ではPDGDRA・PDGFRB・FGFR1などのチロシンキナーゼ遺伝

子関連の染色体転座が無いことが診断項目に含まれるが、以前の診断項目には含まれておらず、必ずしもこれらの遺伝子異常情報が十分に検索されずに診断されている可能性がある。そのため、本研究においては染色体転座の有無に関して研究代表者の施設において検体集積のもと中央診断を行う。HES症例のうち、事前に倫理審査委員会の承認を得た施設で、患者に対して文書による説明と同意を得られ、かつ検体が入手可能な患者については、診療上の目的で採取された末梢血もしくは骨髄の残余検体の提供を依頼する。検体からのゲノムDNAおよびRNA抽出を研究代表者らの施設にて行い、既知のPDGDRA・PDGFRB・FGFR1といったチロシンキナーゼ遺伝子に関する染色体転座の有無を検索し、臨床像や治療反応性、予後との関連性を調査する。本調査研究期間内に基礎研究の発展により新たな変異等が報告され臨床像への相関が強く考えられた場合には、それらの検索も行う。サーマルサイクラーやシーケンサー等の検体解析に際して必要な機器については当研究室が所有しているものを使用することが可能である。

### B-4. 予後予測因子の同定、重症度分類の確立及び診療ガイドラインの策定

上記で得られた情報をもとに、HES患者の臨床像を明らかにすると共に発症関連因子、予後関連因子の同定を行い、重症度分類を確立する。また、本邦で行われている治療の実態を把握した上でHESの診療ガイドラインを策定する。また、本研究で得られた臨床データや、策定した診療ガイドラインについてその内容を日本血液学会等の関連学会へ発表を行う。

## C. 研究結果

一次調査として日本血液学会に登録されている研修施設498施設に対して調査を行い、そのうち160施設(32.1%)回答を得た。このうちHES症

例の診療経験があると回答したのは 51 施設 (10.2%) だった。HES の診療経験がある施設毎の診療患者数の中央値は 2 例 (最少 1 例、最多 16 例、図 1) であり、合計で 152 例の HES 症例が同定された。

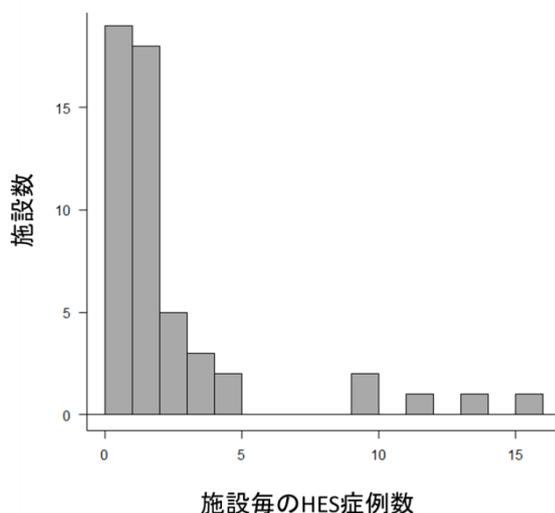


図 1. 施設毎 HES 症例患者数

同定された HES 症例 152 例の性別は男性 87 例 (57.2%)、女性 65 例 (42.8%) でやや男性に多かった (図 2)。HES 症例の 10 歳毎に区切った年齢分布については、中央値が 60 歳台であり、一桁から 90 歳台まで広い年齢層に分布が見られ (図 3)、70 歳台をピークとして年齢が上昇するにしたがって症例数が多かった。

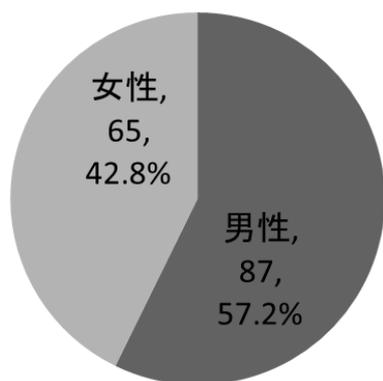


図 2. HES 症例男女割合

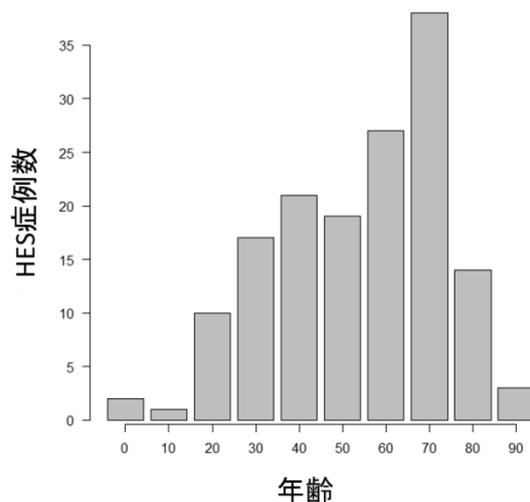


図 3. 年代別 HES 症例数

地方別の HES 症例数の分布については関東 47 例 (30.9%)、近畿 39 例 (25.7%)、中部 25 例 (16.4%)、九州 13 例 (8.6%)、東北 8 例 (5.3%)、中国 7 例 (4.6%)、四国 7 例 (4.6%)、北海道 6 例 (3.9%) の順に多かった (図 4、表 1)。平成 27 年度国勢調査における各地域別の人口 1000 人当たりの HES 症例数は中央値 1.10 人 (最少 0.89 人～最大 1.82 人) となり (表 1)、四国地方や近畿地方でやや多い傾向にあった。

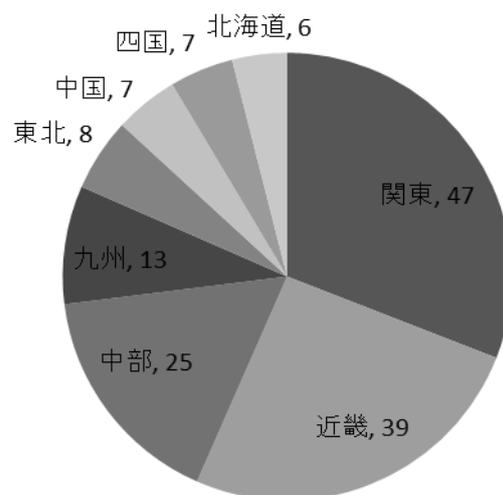


図 4. 地方別 HES 症例数

表 1.

	H27年人口 (千人)	HES症 例数 (人)	(%)	人口100 万人当 たり症 例数 (人)
関東	42995	47	30.9%	1.09
近畿	22541	39	25.7%	1.73
中部	21460	25	16.4%	1.16
九州	14450	13	8.6%	0.90
東北	8983	8	5.3%	0.89
中国	7438	7	4.6%	0.94
四国	3845	7	4.6%	1.82
北海道	5382	6	3.9%	1.11

#### D. 考察

好酸球増加症を引き起こす原因として挙げられるものとしてはアレルギー性、薬剤性、感染性、白血病やリンパ腫などの腫瘍性、免疫不全症、自己免疫疾患などがある。(Blood. 2015;126:1069)。

欧米の多施設における好酸球増多症候群の後方視的解析 (J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1319) では好酸球増多症候群 188 症例のうち、104 症例(55%)が男性であり、当研究での男性割合 57.2%はこの既報と同程度でありやや男性に多い傾向にあった。ただしこの既報では、PDGDRA といった知られている染色体異常を有する症例も含まれている解析であり、今研究で抽出を試みている特発性好酸球増加症候群とは母集団が異なることに留意する必要がある。この既報では、PDGFRA 染色体異常を有する 18 症例 (評価した 161 症例中 11%) は全員男性であり、このことが男性割合が高いことに影響している可能性がある」と記述されている。好酸球増加症候群におけるチロシンキナーゼ遺伝子の転座と性差の関係については、病態的にその機序は明らかにならず、今研究の対象となる特発性好酸球増加症

候群においてもその性差が存在するのかどうかを確認することは今後病態を明らかにするうえでも重要なデータと考えられる。

前述の既報においては、年齢中央値 45 歳であり 6 歳から 85 歳までの分布であったと記述されている (J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1319)。当研究における年齢分布は、中央値が 60 歳台であり、欧米と比べてやや高齢での発症である可能性がある。

今後詳細な臨床情報の検討を行い、本邦における多施設症例のデータを積み重ねることで、欧米との発症原因の差異などにおいても明らかにできる可能性があると考えられる。

今回の一次調査の結果からは、近畿地方や四国地方で人口あたりの症例数がやや高い傾向が見られた。この原因として、近年神戸大学の研究チームにおいて好酸球増加症患者の質問票調査研究が行われており (Rinsho Ketsueki. 2010;51:515)、地域的な疾患認知度の差がこの地域差に影響を与えている可能性もあると考えられる。特発性好酸球増加症候群は希少な疾患であることから、疾患認知度が診断機会の上昇に直接結びつきやすいと考えられ、今後我々の研究班による疾患認知度の上昇も、本邦における特発性好酸球増加症候群の診療の質の上昇において重要になると考えられる。

#### E. 結論

一次調査の結果、本邦における特発性好酸球増加症候群の症例数、および性別、年齢分布、地域差などが明らかになった。今後詳細な臨床情報の解析から本邦における HES 症例の臨床的特徴や最適な治療方針などまとめ、診療ガイドライン作成に向けてデータの集積が必要であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, Toyama K, Shinozaki-Ushiku A, Koike K, Kurokawa M. Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile duct invasion of DLBCL. *Int J Hematol*. 2019 May 15. doi: 10.1007/s12185-019-02661-7. [Epub ahead of print]
- Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, Shimura-Nukina A, Toyama K, Nakazaki K, Watadani T, Abe O, Kurokawa M. Arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor: a case series. *Int J Hematol*. 2019 May 14. doi: 10.1007/s12185-019-02662-6. [Epub ahead of print]
- Yokomizo T, Watanabe N, Umemoto T, Matsuo J, Harai R, Kihara Y, Nakamura E, Tada N, Sato T, Takaku T, Shimono A, Takizawa H, Nakagata N, Mori S, Kurokawa M, Tenen DG, Osato M, Suda T, Komatsu N. Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors. *J Exp Med*. 2019 May 10. pii: jem.20181399. doi: 10.1084/jem.20181399. [Epub ahead of print]
- Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamazaki H. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2019 Jun;109(6):711-717. doi: 10.1007/s12185-019-02644-8. Epub 2019 Apr 8.
- Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Takaoka K, Maki H, Muddineni SSNA, Wang CQ, Suzushima H, Kawakita M, Asou N, Matsuoka M, Kurokawa M, Osato M, Suda T. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol*. 2019 Mar 10. doi: 10.1111/bjh.15835. [Epub ahead of print]
- Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, Naoe T; New TARGET investigators. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *Int J Hematol*. 2019 Apr;109(4):426-439. doi: 10.1007/s12185-019-02613-1. Epub 2019 Feb 14.
- Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, Nishi H, Honda K, Hinata M, Toyama K, Nangaku M, Kurokawa M. Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease. *Ann Hematol*. 2019 Feb 13. doi: 10.1007/s00277-019-03616-y. [Epub ahead of print].
- Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno T, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia*. 2019 Jan 29. doi: 10.1038/s41375-019-0385-0. [Epub ahead of print]
- Uni M, Kurokawa M. Role of ASXL1 mutation in impaired hematopoiesis and cellular senescence. *Oncotarget*. 2018 Dec 7;9(96):36828-36829. doi: 10.18632/oncotarget.26423. eCollection 2018 Dec 7.
- Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, Ishikawa T, Seike M, Katsube T, Ochiai T, Kimura K, Fukuhara T, Kano T, Nagata T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;17(6):1192-1200. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.047. Epub 2018 Nov 28.
- Dumas PY, Mansier O, Prouzet-Mauleon V, Koya J, Villacreces A, Brunet de la Grange P, Luque Paz D, Bidet A, Pasquet JM, Praloran V, Salin F, Kurokawa M, Mahon FX, Car dinaud B, Lippert E. MiR-10a and HOXB4 are overexpressed in atypical myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2018 Nov 12;18(1):1098. doi: 10.1186/s12885-018-4993-2.
- Senda N, Miyagaki T, Oka T, Itoigawa A, Kikuchi K, Kobayashi T, Nakamura F, Kurokawa M, Sugaya M, Sato S. Case of extranod

- al natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, accompanied by Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma. *J Dermatol*. 2019 May;46(5):e161-e163. doi: 10.1111/1346-8138.14701. Epub 2018 Oct 31.
- Taoka K, Arai S, Kataoka K, Hosoi M, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Aixinjueluo W, Kobayashi T, Kumano K, Yoshimi A, Otsu M, Niwa A, Nakahata T, Nakauchi H, Kurokawa M. Using patient-derived iPSCs to develop humanized mouse models for chronic myelomonocytic leukemia and therapeutic drug identification, including liposomal clodronate. *Sci Rep*. 2018 Oct 26;8(1):15855. doi: 10.1038/s41598-018-34193-1.
- Harashima S, Yoneda R, Horie T, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, Yoshiuchi K. Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale (PACT) and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Oct 23. doi: 10.1038/s41409-018-0371-6. [Epub ahead of print]
- Aoki T, Yamada A, Takahashi M, Niikura R, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M, Momose T, Fukayama M, Koike K. Development and internal validation of a risk scoring system for gastrointestinal events requiring surgery in gastrointestinal lymphoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;34(4):693-699. doi: 10.1111/jgh.14452. Epub 2018 Sep 19.
- Matsuda K, Koya J, Arai S, Nakazaki K, Nakamura F, Kurokawa M. Cyclosporine Therapy in Patients with Transfusion-independent Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis. *Intern Med*. 2019 Feb 1;58(3):355-360. doi: 10.2169/internalmedicine.1372-18. Epub 2018 Aug 24.
- Ebisawa K, Koya J, Nakazaki K, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M. Usefulness of pre-sepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders. *Clin Chim Acta*. 2018 Nov;486:374-380. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.032. Epub 2018 Aug 23.
- Matsuda K, Honda A, Arai S, Maki H, Nakazaki K, Kurokawa M. Retrospective analysis on transient recurrence of steroid-sensitive acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb;54(2):316-319. doi: 10.1038/s41409-018-0274-6. Epub 2018 Aug 14.
- Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, Ochiai T, Fukuhara T, Kano T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol*. 2019 Feb;54(2):171-181. doi: 10.1007/s00535-018-1499-2. Epub 2018 Aug 13.
- Chiba A, Toya T, Mizuno H, Tokushige J, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M. Chronic myelogenous leukemia presenting with central nervous system infiltration, successfully treated with central nervous system-directed chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2018 Dec;108(6):640-646. doi: 10.1007/s12185-018-2511-6. Epub 2018 Aug 4. Review.
- Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M. Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1815-1824. doi: 10.3324/haematol.2018.190728. Epub 2018 Jul 5.
- Uni M, Masamoto Y, Sato T, Kamikubo Y, Arai S, Hara E, Kurokawa M. Modeling ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant PRC1-mediated histone modification. *Leukemia*. 2019 Jan;33(1):191-204. doi: 10.1038/s41375-018-0198-6. Epub 2018 Jul 2.
- Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study. *Leuk Res*. 2018 Nov;74:137-143. doi: 10.1016/j.leukres.2018.06.003. Epub 2018 Jun 7.

- Koya J, Kurokawa M. [Functional role of D NMT3A mutation in acute myeloid leukemia]. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(5):602-610. doi: 10.11406/rinketsu.59.602. Review. Japanese.
- Oka T, Miyagaki T, Nakamura R, Funamizu K, Sugaya M, Ebisawa K, Koya J, Kurokawa M, Sato S. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as giant ulcers on the leg. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Dec; 43(8):930-933. doi: 10.1111/ced.13660. Epub 2018 May 31.
- Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, Chiba A, Fujiooka Y, Kurokawa M, Koike K, Fukayama M. Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder. *Pathol Res Pract*. 2018 Jul;214(7):1051-1055. doi: 10.1016/j.prp.2018.05.022. Epub 2018 May 22.
- Masamoto Y, Kurokawa M. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells: can transcriptional program be a druggable target for cancers? *Stem Cell Investig*. 2018 Apr 24;5:10. doi: 10.21037/sci.2018.03.05. eCollection 2018. Review.
- Suzuki Y, Honda A, Nakazaki K, Mizuno H, Ikemura M, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M. Histological transformation of MALT lymphoma to plasma cell leukemia after rituximab-containing therapy. *Ann Hematol*. 2018 Jul;97(7):1297-1298. doi: 10.1007/s00277-018-3300-2. Epub 2018 Mar 26.
- Yoshinaga N, Kanda J, Aisa Y, Hagiwara S, Mori T, Fukuda T, Ishida Y, Hashimoto H, Iwato K, Kanda Y, Kurokawa M, Nakazawa H, Ota S, Uchida N, Ichinohe T, Atsuta Y, Takaori-Kondo A. Impact of HIV Infection on Transplant Outcomes after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study of Japanese Registry Data. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Aug;24(8):1596-1601. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.009. Epub 2018 Mar 15.
- Yasunaga M, Taoka K, Nakagawa H, Yamada A, Abe H, Jona M, Nishikawa M, Nakazaki K, Yatomi Y, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M. Eculizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review. *Ann Hematol*. 2018 Aug;97(8):1513-1515. doi: 10.1007/s00277-018-3286-9. Epub 2018 Mar 13. Review.
- Toyama K, Yasumoto A, Nakamura F, Arai S, Kurokawa M. The Development of Acute Systemic Multiple Thrombosis after Achieving Remission during Systemic Glucocorticoid Therapy for Acquired Hemophilia A. *Intern Med*. 2018 Aug 1;57(15):2237-2241. doi: 10.2169/internalmedicine.0450-17. Epub 2018 Mar 9.
- Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M. Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia. *Ann Hematol*. 2018 May;97(5):917-919. doi: 10.1007/s00277-018-3248-2. Epub 2018 Feb 7.
- Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, Okugawa S, Nakamura F, Moriya K, Kurokawa M. Three cases of *Candida fermentati* fungemia following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):576-578. doi: 10.1016/j.jiac.2017.12.015. Epub 2018 Jan 19.
- Osumi T, Tsujimoto SI, Nakabayashi K, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Uchiyama T, Nagasawa J, Goyama S, Yoshioka T, Tomizawa D, Kurokawa M, Matsubara Y, Kiyokawa N, Matsumoto K, Hata K, Kato M. Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jun;65(6):e26959. doi: 10.1002/pbc.26959. Epub 2018 Jan 22.
- Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Apr;24(4):840-848. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.016. Epub 2017 Nov 28.
- Karakawa A, Taoka K, Kaburaki T, Tanaka

a R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M.

Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(4):668-671. doi: 10.1111/bjh.15005. Epub 2017 Nov 16.

●Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K. Polymorphic lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome. *Mod Rheumatol*. 2018 Jul;28(4):621-625. doi: 10.1080/14397595.2017.1387223. Epub 2017 Oct 23.

## 2. 学会発表 <国際学会>

●Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai and Mineo Kurokawa. Patient-derived induced pluripotent stem cells revealed calcium/calmodulin dependent protein kinase 2 as a potential therapeutic target of myelofibrosis (ポスター). 23rd Congress of EHA, Stockholm, Sweden June 14-17, 2018

●Hideaki Mizuno, Yuki Kagoya, Junji Koya, Yosuke Masamoto, and Mineo Kurokawa. Activated Pentose Phosphate Pathway Mediated By Fbp-1 Upregulation Supports Progression of Acute Myeloid Leukemia with High EVI-1 Expression (口演). 60th ASH Annual Meeting and Exposition San Diego, CA, USA. December 1-4, 2018

●Masashi Miyauchi, Ken Sasaki, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai, and Mineo Kurokawa. Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase 2 Gamma Is Identified As a Potential Therapeutic Target of Myelofibrosis Using Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells (ポスター). 60th ASH Annual Meeting and Exposition San Diego, CA, USA. December 1-4, 2018

## <国内学会>

●小倉瑞生 遠山和博 遠矢嵩 吉見昭秀 本田晃

村上有香子 齋藤明子 片山一朗 小倉高志 黒川峰夫. 本邦におけるエルドハイム・チェスター病に関する疫学研究 (口演). 第115回 日本内科学会総会 (京都 2018.4.13-15)

●佐々木謙、宮内将、小倉瑞生、志村有香、渡谷岳行、遠山和博、中崎久美、黒川峰夫. 顆粒球コロナー刺激因子(G-CSF)投与後に動脈炎様画像所見を呈した非ホジキンリンパ腫三例の報告 (ポスター). 第115回 日本内科学会総会 (京都 2018.4.13-15)

●鈴木雄太郎、本田晃、古屋淳史、遠山和博、荒井俊也、黒川峰夫. 悪性リンパ腫に対する化学療法後に形質細胞白血病への形質転換を認めた2症例 (ポスター). 第55回 日本臨床分子医学会 (京都 2018.4.13-14)

●山崎 翔、宮内 将、黒川 峰夫. 疾患特異的iPS細胞による慢性骨髄単球性白血病の原因遺伝子SLITRK4の同定 (口演). 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会 (東京 2018.5.16-5.18)

●鈴木雄太郎、本田晃、古屋淳史、遠山和博、荒井俊也、黒川峰夫. 悪性リンパ腫に対する化学療法後に形質細胞白血病への形質転換を認めた2症例 (ポスター). 第43回 日本骨髄腫学会学術集会 (千葉 2018.5.12-13)

●Masahiro Uni, Yosuke Masamoto, Tomohiko Sato, Yasuhiko Kamikubo, Shunya Arai, Eiji Hara, Mineo Kurokawa. ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by de-repression of p16Ink4a through aberrant histone modification (口演). 第16回 幹細胞シンポジウム (福岡 2018.6.1-2)

●竹崎俊晶、木暮泰寛、遠山和博、千葉晶輝、中村文彦、中崎久美、黒川峰夫. 低悪性度B細胞リンパ腫に対するベンダムスチン/リツキシマブ療法による (ポスター). 第58回 日本リンパ網内系学会総会 (愛知 2018.6.28-6.30)

●中崎久美、中村文彦、田中将太、荒井俊也、遠山和博、渡谷岳行、田岡和城、阿部修、齋藤延人、黒川峰夫. 中枢神経原発悪性リンパ腫患者に対するR-MPV療法、全脳照射及びシタラピン大量療法の有用性と長期予後の検討 (口演). 第16回 日本臨床腫瘍学会学術集会 (神戸 2018.7.19-7.21)

●安永 愛、田岡 和城、中川 勇人、山田 篤生、阿部 浩幸、常名 政弘、西川 真子、中崎 久美、矢富 裕、深山 正久、小池 和彦、黒川 峰夫. 発作性夜間血色素尿症 (PNH) に伴った虚血性腸炎に対するEculizumab療法 (口演). 第9回日本血液学会関東甲信越地方会 (所沢 2018.7.14)

●徳重淳二、正本庸介、黒川峰夫. 骨髓異形成症候群における、腫瘍細胞による正常顆粒球の分化抑制効果の解析 (口演). 第77回 日本癌学会学術総会 (大阪 2018.9.27-29)

●水野秀明、古屋淳史、住友嘉樹、中崎久美、黒川峰夫. mTOR経路の抑制によるオートファジー活性化はマウス白血病モデルにおいて白血病幹細胞を維持する (口演). 第77回 日本癌学会学術総会 (大阪 2018.9.27-29)

●Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai and Mineo Kurokawa. Calcium/calmodulin dependent protein kinase 2 is identified as a potential therapeutic target of myelofibrosis (口演). 第77回 日本癌学会学術総会 (大阪 2018.9.27-29)

●田岡和城、唐川綾子、中崎久美、遠山和博、荒井俊也、田中理恵、蕪城俊克、相原一、黒川峰夫. 再発眼内悪性リンパ腫の臨床的特徴と治療効果 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

●遠山和博、塚本彩人、山崎翔、中村文彦、黒川峰夫. 未治療B細胞リンパ腫患者における骨髓病理陰性IgHクローナリティ陽性が予後に与える影響 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

●中村 文美、宮内 将、荒井 俊也、黒川 峰夫. iPS細胞由来好中球の効率的な産生法の開発 (ポスター). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

●Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai and Mineo Kurokawa. Calcium/calmodulin dependent protein kinase 2 is identified as a potential therapeutic target of myelofibrosis (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

●Hideaki Mizuno, Junji Koya, Yoshiki Sumitomo, Megumi Yasunaga, Kumi Nakazaki, Mineo Kurokawa. Suppression of mTOR pathway-induced autophagy maintains leukemia stem cell in murine AML model. (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

●徳重淳二、正本庸介、黒川峰夫. 骨髓異形成症候群における、腫瘍細胞による正常顆粒球の分化抑制効果の解析 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

●松田健佑、本田晃、荒井俊也、牧宏彰、中崎久美、黒川峰夫. ステロイド感受性急性GVHDの一時

的再燃に関する後方視的解析 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

●佐々木謙、本田晃、種井善一、牛久綾、牧宏彰、遠山和博、深山正久、黒川峰夫. 移植関連微小血管症(TA-TMA)による致死的心筋虚血を発症した一例 (ポスター). 第41回 日本造血細胞移植学会総会 (大阪 2019.3.7-9)

●栗原祐也、牧宏彰、本田晃、遠山和博、中崎久美、黒川峰夫. TKI不応の髓外病変をもつCML-BCに対しHLA一致同種造血幹細胞移植後、TKI維持療法によりMolecular Responseを獲得した症例 (ポスター). 第41回 日本造血細胞移植学会総会 (大阪 2019.3.7-9)

●栗原 祐也、藤岡 洋成、志村 有香、牧 宏彰、本田 晃、遠山 和博、中崎 久美、正本 庸介、中原 史雄、黒川 峰夫. t(13;14)(q12;q32)の染色体異常を伴うMPNを背景としてT-LBLを発症した症例 (口演). 第10回日本血液学会関東甲信越地方会 (東京 2019.3.23)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## (添付資料)

1. 一次調査票
2. 二次調査票

# 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

## 一次調査票

貴施設名： \_\_\_\_\_

御記入者： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_

1. 2008年4月1日から2018年11月30日までの期間に、貴施設において特発性好酸球増加症候群と診断された症例はありますか？

はい

いいえ

「はい」と回答された方は、下記の質問にもお答えください。

2. 特発性好酸球増加症候群と診断された症例について教えてください。

症例1： 男・女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

症例2： 男・女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

症例3： 男・女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

症例4： 男・女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

枠が不足する場合、裏面をお使い下さい。

3. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究の二次調査にご協力頂けますか？

はい

いいえ

ご協力いただき、誠にありがとうございました。お手数ですが同封の封筒にて 2019年1月31日までにご返送ください。

**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業**

**特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究**

**研究代表者 黒川峰夫**

**事務局 遠山和博**

住所 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話： 03-3815-5411(代) 内線： 33116

東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 遠山和博

ktoyama-hok@umin.ac.jp

症例 5 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 6 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 7 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 8 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 9 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 10 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 11 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 12 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 13 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 14 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 15 : 男・女      年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_      主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生





4. 寝汗	時期: 年 月頃～ 年 月頃 あり or なし
5. その他	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃

造血器症状 (あり or なし)	
1. 貧血	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2. 出血傾向	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3. 血栓傾向	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4. 易感染性	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5. 脾腫	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
6. その他	症状( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃

皮膚 (あり or なし)	
■症状・所見・疾患	
皮疹	あり or なし 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
1.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

呼吸器 (あり or なし)	
■症状・所見・疾患	
呼吸困難 (Hugh-Jones分類はページ下参照)	あり or なし ⇒Hugh-Jones分類: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V 時期: 年 月頃～ 年 月頃
咳嗽	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
喀痰増加	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( )

	部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
施行した検査	<input type="checkbox"/> スパイログラム <input type="checkbox"/> 動脈血液ガス検査 <input type="checkbox"/> CT
換気障害	あり or なし ( <input type="checkbox"/> 拘束性 <input type="checkbox"/> 閉塞性 ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
血ガス異常	あり or なし ( <input type="checkbox"/> 低O2血症 <input type="checkbox"/> 高CO2血症 <input type="checkbox"/> 低CO2血症 ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
CT所見	あり or なし 所見( )
その他	その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

◆Hugh-Jones分類

I 度: 同年齢・同体格の人と同様の労作が可能で、歩行、階段の昇降もできる。

II 度: 同年齢・同体格の健常人と平地では同様に歩行できるが、坂、階段ではついて行けない。

III 度: 平地でも健常人と一緒に歩けないが、自分のペースでなら平地なら1.6km(1マイル)以上歩ける。

IV 度: 休まなければ平地でも50m以上は歩けない。

V 度: 会話や衣服の着脱でも苦しく、そのため外出もできない。

消化管症状 ( あり or なし )	
1. 食思不振	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2. 下痢	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3. 便秘	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4. 腹水	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5. 腹痛	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

◆NYHA分類

I 度: 心疾患があるが身体活動には特に制約がなく、

日常労作により特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。

II度：心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）によって、上記の愁訴が出現するもの

III度：心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。

IV度：心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状または狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

循環器・大血管（あり or なし）	
■症状・所見・疾患	
心不全 (NYHA分類は前ページ参照)	あり or なし ⇒NYHA分類： <input type="checkbox"/> I度 <input type="checkbox"/> II度 <input type="checkbox"/> III度 <input type="checkbox"/> IV度 時期： 年 月頃～ 年 月頃
虚血性心疾患	あり or なし ⇒場所： <input type="checkbox"/> 右冠動脈 <input type="checkbox"/> 左主幹部 <input type="checkbox"/> 左前下行枝 <input type="checkbox"/> 左回旋枝 時期： 年 月頃～ 年 月頃
弁疾患	あり or なし ⇒ <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> MS 時期： 年 月頃～ 年 月頃
心膜炎	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
心タンポナーデ	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
血栓塞栓症	<input type="checkbox"/> 深在静脈血栓 <input type="checkbox"/> 肺塞栓 <input type="checkbox"/> 矢状静脈血栓 <input type="checkbox"/> 上大静脈閉塞 <input type="checkbox"/> 冠状静脈洞血栓 その他( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
施行した検査 心電図異常	<input type="checkbox"/> 心電図 <input type="checkbox"/> 心エコー <input type="checkbox"/> 心臓カテーテル検査 <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRI あり or なし <input type="checkbox"/> PR短縮 <input type="checkbox"/> 洞ブロック <input type="checkbox"/> 洞助脈 <input type="checkbox"/> 非梗塞性異常Q波 <input type="checkbox"/> ST上昇 その他( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
心筋肥厚	あり or なし <input type="checkbox"/> 心室壁 <input type="checkbox"/> 心房壁 <input type="checkbox"/> 冠状溝 <input type="checkbox"/> 中隔 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃

中枢神経・内分泌（あり or なし）	
■症状・所見・疾患	
中枢神経	症状、所見( ) 部位( )

	時期: 年 月頃～ 年 月頃
内分泌	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
<b>■検査所見</b>	
1.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

腎・後腹膜 (あり or なし)	
<b>■症状・所見・疾患</b>	
腎不全	あり or なし ⇒ eGFR <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3a <input type="checkbox"/> G3b <input type="checkbox"/> G4 <input type="checkbox"/> G5 ⇒ 尿蛋白 <input type="checkbox"/> A1 <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/> A3 時期: 年 月頃～ 年 月頃
副腎不全	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
<b>■検査所見</b>	
1.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

◆GFRによる慢性期腎臓病の分類

GRF区分(mL/分/1.73m <sup>2</sup> )
G1期: GFR ≥90mL (正常)
G2期: GFR 60～89
G3a期: GFR 45～59
G3b期: GFR 30～44
4期: GFR 15～29
5期: GFR < 15

◆尿蛋白による慢性期腎臓病の分類

		A1	A2	A3
原疾患	糖尿病	尿alb定量 (mg/day) 尿alb/Cr比 (mg/gCr) 正常 <30	微量alb尿 30～299	顕性alb尿 ≥300
	高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白量 (g/day) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) 正常 <0.15	軽度蛋白尿 0.15～0.49	高度蛋白尿 ≥0.5

[ ]

その他 ( あり or なし )	
■病変部位 精巣	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
甲状腺	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
骨格筋	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
乳房	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

※以下は治療内容についてお答え下さい。根治的治療は1st line, 2nd line, 3rd lineまででお答え下さい。  
また、治療反応性についてもご記入願います。

治療 (1st line)	
積極的治療の有無	あり or なし
■TKI	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ステロイド	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■HU	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( )

	使用量( ) )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( ) )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■インターフェロン	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( ) )
	使用量( ) )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( ) )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	
1:	薬剤名( ) ) 使用量( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2:	薬剤名( ) ) 使用量( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3:	薬剤名( ) ) 使用量( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4:	薬剤名( ) ) 使用量( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5:	薬剤名( ) ) 使用量( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
<b>治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)</b>	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容( ) )  <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) ) : <input type="checkbox"/> その他( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容( ) )  <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) ) : <input type="checkbox"/> その他( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容( ) )  <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) ) : <input type="checkbox"/> その他( ) ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

<b>治療 (2nd line)</b>	
積極的治療の有無	あり or なし
■TKI	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ステロイド	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■HU	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■インターフェロン	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	1: 薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	2: 薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
3: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
4: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
5: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
<b>治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)</b>	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容( )
	□改善 :□身体症状・所見改善 □画像所見改善 □血液データ改善 :⇒具体的に( ) :□その他( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	□不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	□増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 :⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 :⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

<b>治療 (3rd line)</b>	
積極的治療の有無	あり or なし
■TKI	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ステロイド	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■HU	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■インターフェロン	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	1: 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 2: 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

3:	薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 )
4:	薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 )
5:	薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 )
<b>治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)</b>	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

<b>血液検査</b>	
WBC (/μL)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃
	2nd line治療後 時期: 年 月頃
	現在
Neu (%)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃
	2nd line治療後 時期: 年 月頃
	現在
Eosino (%)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃
	2nd line治療後 時期: 年 月頃
	現在
Baso (%)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃
	2nd line治療後 時期: 年 月頃
	現在

Lym (%)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
Mono (%)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
Hb (g/dL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
Plt (×万/μL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
LDH (U/L)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
AST (U/L)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
ALP (U/L)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
CRP (mg/dL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
IgE (IU/mL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
IL-5 (pg/mL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
VitB12 (pg/mL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
TARC(Th2ケモカイン) (pg/mL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
PT-INR	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
APTT (秒)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
フィブリノーゲン (mg/dL)	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			

D-dimer (μg/mL)	現在			
	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
その他 検査名( ) ※病勢を反映するマーカーがあれば 以下にご記入ください	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
	初診時			
その他 検査名( )	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
	初診時			
その他 検査名( )	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
	初診時			
その他 検査名( )	初診時			
	1st line治療後	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	時期:	年	月頃
	現在			
	初診時			

<b>転帰</b>	
調査票記入時の状況	生存 or 死亡
(死亡していれば)死亡時期、死因	西暦 年 月
	1. 直接死因 (HES or その他: ) 発症から死亡までの時間:約 年・月・日
	2. 1の元となった疾患 (HES or その他: ) 発症から死亡までの時間:約 年・月・日
	3. 2の元となった疾患 (HES or その他: ) 発症から死亡までの時間:約 年・月・日

<b>■検体提供の可否</b>	
特発性好酸球増加症候群の研究のため、検体提供にご協力頂ける可能性はございますか？  (複数回答可)	1: はい(骨髄残余検体) 2: はい(末梢血残余検体) 3: はい(カルノア固定保存検体) 4: はい(パラフィン包埋検体) 5: いいえ

ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究  
 研究代表者 黒川峰夫  
 事務局 遠山和博  
 住所 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1  
 電話: 03-3815-5411(代) 内線:33116  
 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 遠山和博  
 ktoyama-hok@umin.ac.jp

## II. 分担研究報告書

課題名

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

研究分担者：小松 則夫（順天堂大学・教授）

研究要旨

特発性好酸球増加症候群（HES）は稀な疾患であり、本邦における診療実態の解明には多施設における患者情報の集積が必要である。今研究班では全国的な疫学調査を行い、診療ガイドライン作成に向けた臨床情報の収集を行っている。平成30年度に行われた班員会議においては調査内容についての議論が行われ、詳細な調査内容を検討した。

A. 研究目的

特発性好酸球増加症候群に診断される症例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行うことで本邦における診療実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国の主要な医療施設の血液内科を対象とした質問票形式による調査を行う。当施設において特発性好酸球増加症候群の患者の臨床情報が得られた場合には、疫学調査に協力する。

（倫理面への配慮）

現在のところ、特発性好酸球増加症候群疑い患者の来院実績がないため、倫理面の問題は存在しない。

C. 研究結果

研究代表者と協力し、詳細な臨床情報の収集のための一次調査票および二次調査票の作成を行った。

現在のところ、特発性好酸球増加症候群疑い患者の来院実績はない状態である。

D. 考察

特発性好酸球増加症候群については診断の決め手となるようなものが無く、除外診断であることが診断を難しくしている。今後、今研究班で臨床情報の集積を行うことで、明確で簡便な診断基準を含んだ診療ガイドラインの作成が望まれる。

E. 結論

研究代表者と協力し、詳細な臨床情報の収集のための一次調査票および二次調査票の作成を行った。特発性好酸球増加症候群疑い患者の来院実績はない状態である。今後も症例登録のため、患者の臨床症状を注視していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文原著

1. Araki M, Yang Y, Imai M, Mizukami Y, Kihara Y, Sunami Y, Masubuchi N, Edahiro Y, Hironaka Y, Osaga S, Ohsaka A, Komatsu N. Homomultimerization of mutant calreticulin is a prerequisite for MPL binding and activation. *Leukemia*. 2019;33(1):122-31.
2. Watanabe N, Takaku T, Takeda K, Shirane S, Toyota T, Koike M, Noguchi M, Hirano T, Fujiwara H, Komatsu N. Dasatinib-induced anti-leukemia cellular immunity through a novel subset of CD57 positive helper/cytotoxic CD4 T cells in chronic myelogenous leukemia patients. *Int J Hematol*. 2018;108(6):588-97.
3. Watanabe N, Kitahara H, Iwao N, Ohta Y, Koike M, Komatsu N. Retroperitoneal relapse in an older patient with multiple myeloma during pomalidomide and dexamethasone treatment.

- Geriatr Gerontol Int. 2018;18(6):977-9.
4. Tsuchiya K, Tabe Y, Ai T, Ohkawa T, Usui K, Yuri M, Misawa S, Morishita S, Takaku T, Kakimoto A, Yang H, Matsushita H, Hanami T, Yamanaka Y, Okuzawa A, Horii T, Hayashizaki Y, Ohsaka A. Eprobe mediated RT-qPCR for the detection of leukemia-associated fusion genes. *PLoS One*. 2018;13(10):e0202429.
  5. Tokuhira M, Kimura Y, Sugimoto K, Nakazato T, Ishikawa M, Fujioka I, Takaku T, Iriyama N, Sato E, Fujita H, Hatta Y, Komatsu N, Asou N, Kizaki M, Kawaguchi T. Efficacy and safety of nilotinib therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Med Oncol*. 2018;35(3):38.
  6. Takei H, Edahiro Y, Mano S, Masubuchi N, Mizukami Y, Imai M, Morishita S, Misawa K, Ochiai T, Tsuneda S, Endo H, Nakamura S, Eto K, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N. Skewed megakaryopoiesis in human induced pluripotent stem cell-derived haematopoietic progenitor cells harbouring calreticulin mutations. *Br J Haematol*. 2018;181(6):791-802.
  7. Takaku T, Iriyama N, Mitsumori T, Sato E, Gotoh A, Kirito K, Noguchi M, Koike M, Sakamoto J, Oba K, Komatsu N. Clinical Efficacy and Safety of First-Line Dasatinib Therapy and the Relevance of Velocity of BCR-ABL1 Transcript Decline for Achievement of Molecular Responses in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Report from the Juntendo Yamanashi Cooperative Study Group. *Oncology*. 2018;94(2):85-91.
  8. Shingai N, Harada Y, Iizuka H, Ogata Y, Doki N, Ohashi K, Hagihara M, Komatsu N, Harada H. Impact of splicing factor mutations on clinical features in patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2018;108(6):598-606.
  9. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T, Sugimoto KJ, Fujita H, Fujioka I, Asou N, Komatsu N, Kizaki M, Hatta Y, Kawaguchi T. Introduction of second-generation tyrosine kinase inhibitors may reduce the prognostic impact of high-risk patients, according to the European treatment and outcome study (EUTOS) score. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1105-12.
  10. Oritani K, Ohishi K, Okamoto S, Kirito K, Komatsu N, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Okada H, Amagasaki T, Wakase S, Shimozuma K, Akashi K. Effect of ruxolitinib therapy on the quality-of-life of Japanese patients with myelofibrosis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):531-7.
  11. Ochiai T, Yasuda H, Araki M, Misawa K, Morishita S, Nudejima M, Hironaka Y, Shirane S, Edahiro Y, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N. The 2014 BCSH criteria and the 2016 WHO criteria for essential thrombocythemia: A comparison in a large-scale cohort. *Eur J Haematol*. 2018;100(6):544-9.
  12. Nitta H, Gotoh A, Tanaka M, Sekiguchi Y, Ota Y, Noguchi M, Komatsu N. Pleural effusion at diagnosis predicts extremely poor outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma harbouring MYC rearrangement. *Br J Haematol*. 2018.
  13. Nakazato T, Iriyama N, Tokuhira M, Ishikawa M, Sato E, Takaku T, Sugimoto KJ, Fujita H, Fujioka I, Kimura Y, Aisa Y, Iwanaga E, Asou N, Kizaki M, Hatta Y, Komatsu N, Kawaguchi T. Incidence and outcome of second malignancies in patients with chronic myeloid leukemia during treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol*. 2018;35(7):99.
  14. Nakamura A, Misawa S, Chonan M, Kawakami T,

- Horii T, Komatsu N, Ohsaka A. Efficacy of PCR-based open reading frame typing assay for outbreak investigation of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in hematology unit. *J Infect Chemother.* 2018;24(12):1020-3.
15. Mori T, Watanabe N, Kitahara H, Iwao N, Koike M, Komatsu N. Acquired Factor VIII Inhibitor in a Patient of Rheumatoid Arthritis on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018.
  16. Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Shirane S, Edahiro Y, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N. Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2018;107(6):673-80.
  17. Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Oritani K, Akashi K, Okada H, Amagasaki T, Suzuki K, Yonezu T, Komatsu N. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol.* 2018;107(1):92-7.
  18. Ishibashi M, Soeda S, Sasaki M, Handa H, Imai Y, Tanaka N, Tanosaki S, Ito S, Odajima T, Sugimori H, Asayama T, Sunakawa M, Kaito Y, Kinoshita R, Kuribayashi Y, Onodera A, Moriya K, Tanaka J, Tsukune Y, Komatsu N, Inokuchi K, Tamura H. Clinical impact of serum soluble SLAMF7 in multiple myeloma. *Oncotarget.* 2018;9(78):34784-93.
  19. Iriyama N, Sugimoto K, Sato E, Takaku T, Tokuhira M, Nakazato T, Ishikawa M, Fujita H, Fujioka I, Kimura Y, Asou N, Kizaki M, Komatsu N, Hatta Y, Kawaguchi T. Comparison of the clinical outcomes of nilotinib and dasatinib therapies in newly diagnosed patients in the chronic phase of chronic myeloid leukemia: a retrospective analysis. *Med Oncol.* 2018;35(11):142.
  20. Inokuchi K, Nakayama K, Tauchi T, Takaku T, Yokose N, Yamaguchi H, Kumagai T, Komatsu N, Ohyashiki K. Therapeutic effects of tyrosine kinase inhibitors and subtypes of BCR-ABL1 transcripts in Japanese chronic myeloid leukemia patients with three-way chromosomal translocations. *Leuk Res.* 2018;65:74-9.
  21. Fujioka I, Takaku T, Iriyama N, Tokuhira M, Kimura Y, Sato E, Ishikawa M, Nakazato T, Sugimoto KJ, Fujita H, Asou N, Kizaki M, Hatta Y, Komatsu N, Kawaguchi T. Features of vascular adverse events in Japanese patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective study of the CML Cooperative Study Group database. *Ann Hematol.* 2018;97(11):2081-8.
  22. Asakura K, Azechi T, Sasano H, Matsui H, Hanaki H, Miyazaki M, Takata T, Sekine M, Takaku T, Ochiai T, Komatsu N, Shibayama K, Katayama Y, Yahara K. Rapid and easy detection of low-level resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194212.

#### 英文総説

1. Edahiro Y, Ando J, Suzuki T, Fukumura Y, Masuda A, Sakayori S, Takeda J, Maruyama Y, Makino S, Itakura A, Komatsu N. Multiple Placental Infarcts in a Pregnant Woman with Essential Thrombocythemia: A Case Report. *Intern Med.* 2018.
2. Araki M, Komatsu N. Mutant molecular chaperone activates cytokine receptor as a

homomultimer . Oncotarget. 2018;9(81):35201-2.

### 英文症例報告

1. Yasuda H, Tsutsui M, Ota Y, Tanaka M, Komatsu N. Indolent T-lymphoblastic proliferation concomitant with acinic cell carcinoma mimicking T-lymphoblastic lymphoma: case report and literature review. *Histopathology*. 2018;72(5):862-6.
2. Yamamoto T, Kamijo A, Nakazawa T, Nakajima K, Kirito K, Komatsu N, Masuyama K. A Very Rare Case of Hypereosinophilic Syndrome Secondary to Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *Case Rep Otolaryngol*. 2018;2018:5965029.
3. Watanabe N, Gotoh A, Shirane S, Hamano Y, Hirai Y, Shimizu M, Nakamura A, Matsumoto K, Morita K, Mori T, Ohsaka A, Komatsu N. Breakthrough Exophiala dermatitidis infection during prophylactic administration of micafungin during second umbilical cord blood transplantation after graft failure. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(2):e12833.
4. Sasaki R, Horimoto Y, Mizuno J, Edahiro Y, Ohmori T, Komatsu N, Saito M. Administration of plasma-derived coagulation factor VIII during the perioperative period of mastectomy for breast cancer with acquired von Willebrand syndrome. *Surg Case Rep*. 2018;4(1):118.
5. Edahiro Y, Ando J, Suzuki T, Fukumura Y, Masuda A, Sakayori S, Takeda J, Maruyama Y, Makino S, Itakura A, Komatsu N. Multiple Placental Infarcts in a Pregnant Woman with Essential Thrombocythemia. *Internal Medicine*. 2018;57(24):3647-50.

### 和文原著

1. 桐戸敬太 , 小池道明 , 野口雅章 , 木崎昌弘, 杉本由香, 片山直之 , 土橋史明, 薄井紀子, 小松則夫. 骨髄増殖性腫瘍症例および健常者を対象にした 新規 JAK2 V617F 変異量測定キットの臨床性能試験 . *臨床血液* . 2018;59(6):669-74.

### 和文症例報告

1. 青田泰雄, 後藤明彦, 奥田優子, 本田匡宏, 渡辺直紀, 安藤純, 小松則夫. 繰り返す再燃に pomalidomide, carfilzomib が奏効したアミラーゼ産生型多発性骨髄腫 . *臨床血液* . 2018;59(7):865-71.
2. 枝廣陽子, 後藤明彦, 稲野資明, 筒井深雪, 築根豊, 安田肇, 小松則夫. Pomalidomide が著効し輸血依存から離脱した原発性骨髄線維症. *臨床血液*. 2018;59(3):323-5.

### 和文総説

1. 小松則夫, 枝廣陽子. 骨髄増殖性腫瘍の臨床経過と JAK2 変異アレル定量 . *血液内科* . 2018;76(5):620-5.
2. 小松則夫. JAK 阻害薬における感染症とその対策. *血液フロンティア*. 2018;5:49-58.
3. 安藤美樹, 中内啓光, 小松則夫. EB ウイルス関連リンパ腫に対する iPS 細胞由来若返り T 細胞療法. *臨床血液*. 2018;59(7):932-8.

### 和文書籍

1. 直江知樹, 小松則夫, 宮崎泰司. 骨髄系腫瘍. WHO 血液腫瘍分類 WHO 分類 2017 をうまく活用するために改訂版. 2018.

2. 学会発表

### 国際学会

1. Takei H, Edahiro Y, Li L, Mizukami Y, Imai M, Morishita S, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N. The Zygosity of JAK2V617F Determines the Disease

Entities of Myeloproliferative Neoplasms By Modulating Erythropoiesis but Not Megakaryopoiesis. ASH 60th Annual Meeting and Exposition; 2018; Dec 1-4. San Diego, USA.

2. Pecquet C, Balligand T, Chachoua I, Roy A, Vertenoil G, Colau D, Fertig E, Marty C, Nivarthi H, Defour J-P, Xu E, Hug E, Gisslinger H, Gisslinger B, Schalling M, Casetti IC, Rumi E, Pietra D, Cavalloni C, Arcaini L, Cazzola M, Komatsu N, Kihara Y, Sunami Y, Eda Hiro Y, Araki M, Plo I, Vainchenker W, Kralovics R, Constantinescu SN. Secreted Mutant Calreticulins As Rogue Cytokines Trigger Thrombopoietin Receptor Activation Specifically in CALR Mutated Cells: Perspectives for MPN Therapy. 60th Annual Meeting & Exposition of American Society of Hematology. 2018; Dec 1-4. San Diego, USA
3. Maekawa T, Kato S, Okada Y, Tachi N, Teramoto M, Kawamura T, Osawa Y, Kobayashi S, Sato K, Hashimoto M, Suzu S, Usuki K, Morishita S, Araki M, Komatsu N, Kimura F. SLAMF7<sup>high</sup> CD16<sup>negative</sup> Monocytes Increase in Peripheral Blood of Patients with Myelofibrosis in Correlation with JAK2V617F Mutation. 60th Annual Meeting & Exposition of American Society of Hematology. 2018; Dec 1-4. San Diego, USA
4. Iriyama N, Sugimoto K, Sato E, Takaku T, Tokuhira M, Nakazato T, Ishikawa M, Fujita H, Kimura Y, Fujioka I, Asou N, Kizaki M, Komatsu N, Hatta Y, Kawaguchi T. Comparison of the Clinical Outcomes of Nilotinib and Dasatinib Therapies in Newly Diagnosed Patients in the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis. ASH 60th Annual Meeting and Exposition. 2018; Dec 1-4. San Diego, USA
5. Eda Hiro Y, Mano S, Takei H, Li L, Morishita S,

Gotoh A, Tsuneda S, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N. Copy number of JAK2V617F modulates human hematopoietic cell differentiation. 8th International Conference on Myeloproliferative Neoplasms; 2018 15-May; SAGGART(DUBLIN), IRELAND.

6. Araki M, Masubuchi N, Hayashi E, Yang Y, Imai M, Kihara Y, Mizukami Y, Hironaka Y, Eda Hiro Y, Ohsaka A, Komatsu N. Boarding on the secretary pathway is required for the oncogenic property of mutant calreticulin. 23rd Congress of the European Hematology Association 2018 June-16; Stockholm, Sweden.

### 国内学会

1. 荒木真理人, 楊印杰, 今井美沙, 水上喜久, 木原慶彦, 角南義孝, 増淵菜弥, 枝廣陽子, 弘中由美, 大佐賀智, 大坂顯通, 小松則夫. 変異型 CALR の多量体化は MPL との結合と活性化に必須である. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 月 10 月 14 日; 大阪国際会議場
2. 榎井嘉大, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 肝原発 DLBCL の一例. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 月 10 月 14 日; 大阪国際会議場
3. 榎井嘉大, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 慢性期慢性骨髄性白血病に合併したびまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫の一例. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 月 10 月 14 日; 大阪国際会議場
4. 福田泰隆, 荒木真理人, 山本紘司, 森下総司, 稲野資明, 三澤恭平, 落合友則, 枝廣陽子, 今井美沙, 後藤明彦, 大坂顯通, 小松則夫. 細胞減少療法は PMF 患者における腎機能の悪化を防止する. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 月 10 月 14 日; 大阪国際会議場.
5. 瀧澤春子, 杉元啓二, 若林睦, 関口康宣, 飯塚

- 弘子, 坂尻さくら, 富田茂樹, 小松則夫, 野口雅章. 後天性血友病Aを合併したTAFRO症候群. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場.
6. 岸田千昌, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 全身皮下腫瘍のDLBCLの一例. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  7. 関口康宣, 飯塚弘子, 瀧澤春子, 若林睦, 杉元啓二, 坂尻さくら, 筒井深雪, 澤田朝寛, 大久保光夫, 小松則夫, 野口雅章. 本態性血小板血症におけるanagrelide単剤およびhydroxycarbamideとの併用で実臨床での有効性と安全性の検討. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  8. 森洋輔, 飯塚弘子, 岩尾憲明, 小池道明, 瀧澤春子, 若林睦, 杉元啓二, 坂尻さくら, 関口康宣, 野口雅章, 小松則夫. 病理解剖で診断された血球貪食症候群合併EBV陽性DLBCL. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  9. 森美紀子, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. TdT陽性DLBCL. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  10. 新谷直樹, 原田浩徳, 原田結花, 飯塚弘子, 森下総司, 荒木真理人, 大坂顯通, 土岐典子, 大橋一輝, 萩原政夫, 小松則夫. 骨髓線維化を伴う骨髓異形成症候群の臨床病態および分子発症機序の解明. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  11. 高橋健, 白杵憲, 末永孝生, 大野仁嗣, 佐倉徹, 今中亮太, 村上雅人, 大和田章一, 高木大雅, 坂尻さくら. FLT3-ITD変異陽性の再発又は治療抵抗性急性骨髄性白血病日本人患者におけるキザルチニブの第2相試験. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  12. 古川芳樹, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. DLBCLとCHLの中間型B細胞性リンパ腫の一例. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  13. 古屋智帆, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. ANCA陽性骨髄原発CD5+DLBCLの一例. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月14日; 大阪国際会議場
  14. 恵畑優, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. Del(6q21)が疑われたExtra-nodal NK/T cell lymphoma of nasal type (ENKL)の一例. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月13日; 大阪国際会議場
  15. 濱口翔, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. EBV陽性 $\gamma\delta$ 型PTCL(NOS)の一例. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月13日; 大阪国際会議場
  16. 飯塚弘子, 原田早希子, 岩尾憲明, 小池道明, 瀧澤春子, 若林睦, 杉元啓二, 坂尻さくら, 関口康宣, 野口雅章, 小松則夫. 病理解剖により診断に至った骨格筋原発末梢性T細胞性リンパ腫. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月13日; 大阪国際会議場
  17. 藤岡功, 高久智生, 得平道英, 木村勇太, 岩永栄作, 杉元啓二, 仲里朝周, 入山規良, 佐藤恵理子, 石川真穂, 藤田浩之, 麻生範雄, 八田善弘, 木崎昌弘, 小松則夫, 川口辰哉. ニロチニブ治療患者における心血管系有害事象リスク因子に関する多施設共同後方視的研究. 第80回日本血液学会学術集会; 2018月10月13日; 大阪国際会議場
  18. 高久智生, 藤岡功, 入山規良, 得平道英, 木村

- 勇太, 岩永栄作, 佐藤恵理子, 石川真穂, 仲里朝周, 杉元啓二, 藤田浩之, 麻生範雄, 木崎昌弘, 八田善弘, 小松則夫, 川口辰哉. 慢性骨髄性白血病患者の TKI 治療における血栓症に関する多施設共同後方視的解析 (中間解析アップデート). 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 13 日; 大阪国際会議場
19. 西岡雄二, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 小型生検検体で診断に苦慮した CHL の 1 例. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 13 日; 大阪国際会議場
20. 石川真穂, 入山規良, 得平道英, 高久智生, 佐藤恵理子, 杉元啓二, 仲里朝周, 岩永栄作, 藤田浩之, 木村勇太, 藤岡功, 小松則夫, 麻生範雄, 木崎昌弘, 八田善弘, 川口辰哉. CML 付加的染色体異常と予後に関する後方視的解析. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 13 日; 大阪国際会議場
21. 竹井拓, 枝廣陽子, 李麗華, 水上喜久, 森下総司, 大坂顯通, 荒木真理人, 小松則夫. JAK2V617F 変異アレル数はヒト血球分化を変化させる. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 13 日; 大阪国際会議場
22. 豎山美沙, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 皮膚筋炎に合併した cyclinD1 陰性 CD5 陽性 CD23 陰性小型 B 細胞性リンパ腫. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 12 日; 大阪国際会議場
23. 森下総司, 落合友則, 三澤恭平, 稲野資明, 礪島麻衣, 大坂顯道, 小松則夫. ターゲット遺伝子シーケンスパネルによる原発性骨髄線維症の遺伝子変異解析. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 12 日; 大阪国際会議場
24. 角南義孝, 荒木真理人, 山本誠司, 堀内祥行, 辻岡一也, 茂樺薫, 今井美沙, 森下総司, 大坂顯通, 小松則夫. APL 細胞の分化誘導における ATRA 標的遺伝子の同定. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 12 日; 大阪国際会議場
25. 稲野資明, 荒木真理人, 福田泰隆, 森下総司, 落合友則, 三澤恭平, 伊藤雅文, 山本紘司, 楊印杰, 田口鉄平, 枝廣陽子, 今井美沙, 後藤明彦, 大坂顯通, 小松則夫. トリプルネガティブ本態性血小板血症症例の臨床像と遺伝子変異. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 12 日; 大阪国際会議場
26. 北澤爽汰, 荒木真理人, 森下総司, 楊印杰, 今井美沙, 大坂顯通, 小松則夫. 受容体活性化において野生型 JAK2 は変異型 JAK2 を抑制しているようである. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 12 日; 大阪国際会議場
27. 安田峻一郎, 青山慧, 渡邊大介, 荒木真理人, 小松則夫, 三浦修, 川又紀彦. UT-7/Epo および K562 に対する CRISPR/Cas9 法を用いた CALR および JAK2V617F 変異の導入. 第 80 回日本血液学会学術集会; 2018 年 10 月 12 日; 大阪国際会議場
28. 恵畑優, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangement の治療抵抗の 1 例. 第 643 回 日本内科学会関東地方会; 2018 年 7 月 15 日; 日本都市センター
29. 久津見整, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 妊娠合併進行期 B-cell lymphoma with between DLBCL and CHL の 1 例. 第 643 回 日本内科学会関東地方会; 2018 年 7 月 15 日; 日本都市センター
30. 岸田千晶, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 診断に苦慮した EBV 大量進行期 Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type の 1 例. 第 643 回 日本内科学会関東地方会; 2018

- 月 7 月 15 日; 日本都市センター.
31. 濱口翔, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 無症状限局期 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and CHL の 1 例. 第 643 回 日本内科学会関東地方会; 2018 月 7 月 15 日; 日本都市センター.
  32. 森美紀子, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders(OILPDs)の diffuse follicular lymphoma, variant 型の 1 例. 第 643 回 日本内科学会関東地方会; 2018 月 7 月 15 日; 日本都市センター.
  33. 濱口翔, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 無症状限局期 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and CHL の 1 例. 第 643 回 日本内科学会関東地方会; 2018 月 7 月 15 日; 日本都市センター.
  34. 枝廣陽子, 安藤純, 増田安土, 後藤明彦, 小松則夫. 肺高血圧症を契機に、皮膚生検・肺生検で診断された血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫. 第 9 回日本血液学会関東甲信越地方会; 2018 月 7 月 14 日; 所沢市民文化センター ミュージウム.
  35. 舩井嘉大, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 小松則夫, 野口雅章. 多彩な染色体異常の EBV-positive HHV-8 unrelated PEL-like large B-cell lymphoma の 1 例. 第 58 回日本リンパ網内学会; 2018 月 6 月 30 日; 名古屋市.
  36. 木下量介, 石橋真理子, 半田寛, 佐々木純, 今井陽一, 田中紀奈, 田野崎栄, 伊藤薫樹, 磯田淳, 朝山敏夫, 猪口孝一, 小松則夫, 田中淳司, 松本守生, 小池道明, 田村秀人. 多発性骨髄腫における病期分類と予後因子の検討: KT-MM 予後因子解析. 第 43 回日本骨髄腫学会学術集会; 2018 月 5 月 13 日; 東京ベイ幕張ホール.
  37. 瀧澤春子, 関口康宣, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 坂尻さくら, 杉元啓二, 富田茂樹, 泉浩, 大久保光夫, 中村紀子, 澤田朝寛, 小松則夫, 野口雅章. 当科で Cafizomib を投与した再発難治性多発性骨髄腫 3 例の使用経験. 第 43 回日本骨髄腫学会; 2018 月 5 月 12 日; 東京ベイ幕張ホール, 千葉市.
  38. 若林睦, 関口康宣, 飯塚弘子, 杉元啓二, 坂尻さくら, 富田茂樹, 泉浩, 中村紀子, 澤田朝寛, 大久保光夫, 小松則夫, 野口雅章. 自家末梢血幹細胞移植後 day11 に突然死した原発性アミロイドーシスの一例. 第 40 回日本造血細胞移植学会; 2018 月 2 月 2 日; 札幌市教育文化会館.
  39. 瀧澤春子, 関口康宣, 飯塚弘子, 若林睦, 杉元啓二, 坂尻さくら, 小松則夫, 野口雅章. 自家末梢血幹細胞移植に抵抗性で人工透析導入となるもボルテゾミブが奏功した原発性アミロイドーシスの一例. 第 40 回日本造血細胞移植学会; 2018 月 2 月 2 日; 札幌市教育文化会館.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
森下総司, 小松則夫, 山脇紗耶, 常田聡, 川路英哉, 伊藤昌可. 骨髄増殖性腫瘍の診断. 2018;特願 2018-078074・平成 30 年 4 月 16 日.
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし

課題名 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

研究分担者：片山義雄（神戸大学医学部附属病院血液内科・講師）

### 研究要旨

稀少疾患である特発性好酸球増加症候群（HES）の臨床像および分子生物学的な病態は未解明である。臨床現場ではステロイドを主体とした治療が試みられているが、診療ガイドラインはなく HES 患者の治療は現状で十分でない。本研究では HES 症例の情報を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行う事で本疾患の本邦における臨床実態を明らかにする。また、予後関連因子および現在行われている治療の効果を評価し、診療ガイドラインの作成を行う。

### A. 研究目的

平成 30 年度は、本邦における HES 患者数と臨床的特徴を同定する。また、予後関連因子および行われている治療法の効果の解析を行う。

### B. 研究方法

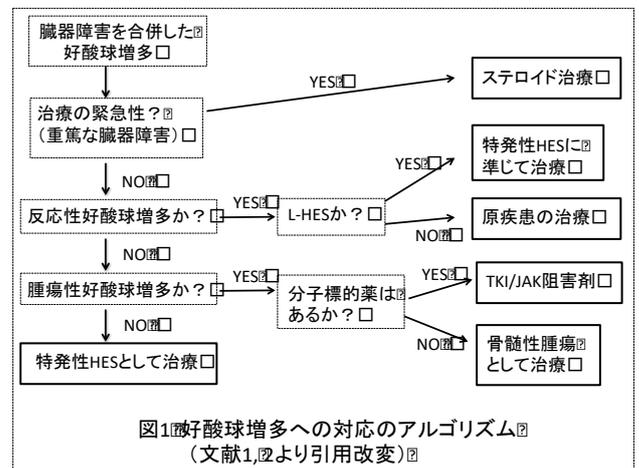
HES 症例の診療実績について質問票を研究代表者や他の研究分担者と合議の上作成し、郵送による全国の医療機関を対象とした調査を施行した。協力が得られる医療機関からは詳細な臨床情報の収集を行った。（倫理面への配慮：平成 30 年度における調査票での診療実績調査に関しては、研究代表者施設の当該委員会より倫理面の問題はない旨の確認を得ている。）

また、研究分担者自らの診療現場においての HES 診療の流れが文献的なフローチャートと整合性があるかどうか、ないしは当科診療での問題や他施設よりのセカンドオピニオン依頼時の主治医や患者からの質問のポイントについて考察した。

### C. 研究結果

質問表については、現在、研究代表者施設において調査票の集計中である。

図 1 は、文献的な好酸球増多診療アルゴリズムである（文献 1. Butt NM et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Brit J Haematol. 176, 553-572, 2017; 文献 2. 若橋香奈子, 川野宏樹, 片山義雄. 好酸球増多と関連疾患 腫瘍性好酸球増多. 臨床免疫・アレルギー科 68, 303-309, 2017）。この図における特発性 HES の治療には、ステロイド、チロシンキナーゼ阻害剤の試用、インターフェロン、免疫抑制剤（シ



クロスポリン、アザチオプリン)、ヒドロキシカルバミドが含まれる。最近では抗 IL-5 抗体なども検討されている。

研究分担者の施設での実臨床ではステロイド不応例ないしは不耐性の症例にステロイド以外の治療を試みることもあり、図 1 の流れに沿ったものである。現実的に最も多い問題ないしは他施設からの医師間のみでの問い合わせやセカンドオピニオン外来の依頼の主たる案件は、ステロイドに反応性ではあるものの減量に伴って好酸球増多が再燃し、プレドニン量で 10 - 15mg/日以下に下げられない症例についてのものが主体である。また、プレドニン量が 7mg/日程度まで減量できて病勢コントロールも良好ではあるもののその後中止ができず長期的にどうすべきか、についての問い合わせも多い。当施設では、この主旨での質問医や患者に対して、以下の 3 点を重点的にお伝えしている。1) 末梢血中 TARC (Th2 サイトカイン) 値が高い症例ではスプラタストシル塩酸の併用によ

て、更なる減量が可能になる場合があること。2) ステロイドの減量を非常に緩徐に、例えば数ヶ月から半年かけて 1mg の減量幅や、減量時に減量幅を 1mg/日と 0.5mg/日の交互を数ヶ月単位で行うなど、年単位で考慮していくこと。3) ある程度の維持量が必要になる場合が多い事を治療初期から十分ご理解いただき、その間の副作用対策に十分配慮すること。

3. その他  
該当なし

#### D. 考察

ステロイド不応例の未解明遺伝子異常の解析もちろん重要であるが、実臨床で頻度の多いと思われるステロイド反応後の減量困難例について、診療医の経験も含めた症例の蓄積とそれに基づいた診療ガイドライン作成は、血液内科医のみでなく一般内科医にも診療機会が及ぶ本症候群の診療レベルの向上に必須と考えられる。

#### E. 結論

本研究により全国レベルでの症例集積が行われ、本邦における診療の現状が明らかになると思われる。漠然とした不安をかかえながら経過観察をしていることも多い主治医や患者にとって、全国レベルでの現状把握は大変有益な情報となると予想される。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
該当無し。

2. 学会発表  
該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

課題名

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

研究分担者：齋藤明子（独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター  
臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室）

研究要旨

希少疾患である特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)診断例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行い、本邦における診療実態を明らかにする。分担研究者は、統計や質管理の側面から、研究デザイン、解析方法を検討する。

A. 研究目的

特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)は骨髄で好酸球系細胞が原因不明に自立性増殖し、末梢血中の慢性的な好酸球増加と好酸球浸潤による臓器障害を特徴とする症候群である。慢性好酸球増加を来たす疾患群からは、これまで行われた研究により PDGDRA・PDGFRB・FGFR1 といったチロシンキナーゼの恒常的活性化を起こす特異的な染色体転座によって好酸球増多が引き起こされる疾患群や、クローナルな好酸球増加が証明される慢性好酸球性白血病(Chronic eosinophilic leukemia, CEL)が独立した疾患として分類されてきた(IARC Press; 2008: 68-73.)。これらの新しい疾患を除外し、現在もなお原因不明のものが idiopathic HES と診断される。希少疾患であり、臨床像や分子生物学的病態が十分解明されていない。前述したチロシンキナーゼの恒常的活性化を引き起こす染色体転座が証明される疾患群については、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが分子標的治療薬として試みられており、その有用性が報告されているが(Blood. 2004; 103: 473-478.)、適応症には含まれていない。HES に対する治療法としてはステロイド療法が中心に行われているが、診療ガイドラインなどもなく、個々の医療機関での経験をもとに診療が行われている。長期治療が必要となることや上記薬剤の長期使用による副作用の観点からは、HES 患者の治療は現状で十分とは言えない。

以上より本研究において、希少疾患である HES 診断例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行い、本邦における診療実態を明らかにすることを目的とした。分担研究者は、統計や質管理の側面から、研究デザイン、解析方法を検討する。

B. 研究方法

平成 30 年度は研究計画をたて、全国の医療機関を対象として、研究協力可否に関する調査を行い、本邦における患者数の概数を把握する。

令和元年度以降は、研究計画について、倫理審査承認を得た上で、研究協力が得られる医療機関を対象とした詳細な調査を行い、HES の臨床的特徴、治療法、予後などの情報を取得し、治療法や予後因子に関する解析を行う。また、患者検体集積およびチロシンキナーゼ遺伝子情報の解析も計画する。本邦における HES の診療ガイドラインの作成を目指す。

(倫理面への配慮)

多施設共同観察研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿って実施する。一次調査においては、医療機関側の調査協力の可否を問う内容であることから、研究代表者施設の倫理審査の対象外と判断された。二次審査に際しては、研究計画の倫理審査を受け、被験者保護に留意しつつ研究を実施する。

C. 研究結果

本研究は多施設共同後方視的調査研究（観察研究）として行う。一次調査として全国の主要な施設の血液内科を対象に質問票を用いた HES の診療実態の調査を行った。なお、一次調査に先駆けての研究代表者施設における研究計画書の倫理審査は不要と判断された。

今後より詳細な臨床情報を得るための二次調査実施に先立ち、研究計画書を作成し、倫理審査委員会へ申請する予定である。患者・疾患特性（患

者背景、家族歴、発症日、診断日、症状、浸潤臓器、合併症、血液検査所見、病理所見、染色体検査所見)、治療内容とそのアウトカム(治療反応、生存期間)などを調査項目に含める予定である。調査する臨床情報は施設において匿名化を施し、対応表は各施設の研究責任者が保管し施設外に出さないこととした。臨床情報の保存及び解析は研究代表者らと共に、統計を専門とする研究分担者が関与して行う予定である。

#### D. 考察

希少疾患 HES の詳細調査を進めるため、研究デザインを検討し、研究計画の作成を引き続き進める予定である。

#### E. 結論

希少疾患 HES 診断例の実態調査を行い、その臨床像や本邦における診療実態を明らかにする予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

●Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Hori T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Hori H9, Yumura-Yagi K, Hara J16, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS). Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*.2019

●Tomizawa D, Tanaka S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hiramatsu H, Kiyokawa N, Miyachi H, Horibe K, Saito AM, Taga T, Adachi S.

Evaluation of high-dose cytarabine in induction therapy for children with de novo acute myeloid leukemia: a study protocol of the Japan Children's Cancer Group Multi-Center Seamless Phase II-III Randomized Trial (JPLSG AML-12). *Jpn J Clin Oncol*.48(6)587-593,2018

●Koh K, Kato M, Saito AM, Kada A, Kawasaki H, Okamoto Y, Imamura T, Horibe K, Manabe A. Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: protocol for a nationwide multicenter trial in Jap

an. *Jpn J Clin Oncol*.48(7)684-691,2018

●Kurosawa H, Tanizawa A, Muramatsu H, Tono C, Watanabe A, Shima H, Ito M, Yuza Y, Hamamoto K, Hotta N, Okada M, Saito AM, Manabe A, Mizutani S, Adachi S, Horibe K, Ishii E, Shimada H. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer*.65(12)e27368,2018

●Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Ho soya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M.

Prognostic factors of Erdheim-Chester Disease: A nationwide survey in Japan. *Hematologica*.103(11)1815-1824,2018

##### 2. 学会発表

●Akiko M. Saito. Impact of Reduced Relative Dose Intensity on Clinical Outcome in Children with Acute Myeloblastic Leukemia. 29th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Helsinki, Finland, May 19, 2018.

●Toshihiko Imamura, Kenichi Sakamoto, Norio Shiba, Takao Deguchi, Nobutaka Kiyokawa, Yoshiko Hashii, Akiko Saito, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga and Souichi Adachi.

Negative CD19 Expression Is Associated with Inferior Relapse-Free Survival in RUNX1-RUNX1T1-Positive Acute Myeloid Leukemia; The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group Experience from the AML-05 Study. 60th ASH Annual Meeting & Exposition., December 2, 2018 San Diego, CA

●Masahiro Sekimizu, Reiji Fukano, Ilseung Choi, Akiko Kada, Akiko Saito, Ryuta Asada, Tetsuya Mori and Hirokazu Nagai. Phase II Trial of CH5424802 (alectinib hydrochloride) for Recurrent or Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. 60th ASH Annual Meeting & Exposition., December 2, 2018| San Diego, CA

●Naohito Fujishima, Makoto Hirokawa, Kenichi Sawada, Shinji Nakao, Yuji Yonemura, Akira Matsuda, Norio Komatsu, Hideo Harigae, Akiko Saito, Kaoru Tohyama, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Shunya Arai and Kinuko Mitani. Overall Survival in Acquired Pure Red Cell Aplasia in Adults Following Immunosuppressive Therapy: Preliminary Results from the Nationwide Cohort Study (PRCA 2016). 60th ASH Annual Meeting & Exposition., December 2, 2018 San Diego, CA

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小松則夫	本能性血小板血症.	直江知樹, 小松則夫, 宮崎泰司, 中村栄男, 飯田真介, 大島孝一, 木下朝博, 吉野正	骨髓系腫瘍. WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために改訂版.	医薬ジャーナル社	東京	2018	53-5
枝廣陽子, 小松則夫.	真性赤血球増加症 (真性多血症).	直江知樹, 小松則夫, 宮崎泰司, 中村栄男, 飯田真介, 大島孝一, 木下朝博, 吉野正	骨髓系腫瘍. WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために改訂版.	医薬ジャーナル社	東京	2018	43-6

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, Toyama K, Shinozaki-Ushiku A, Koike K, Kurokawa M.	Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile duct invasion of DLBCL.	Int J Hematol		[Epub ahead of print]	2019
Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, Shimura-Nukina A, Toyama K, Nakazaki K, Watadani T, Abe O, Kurokawa M.	Arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor: a case series.	Int J Hematol		[Epub ahead of print]	2019
Yokomizo T, Watanabe N, Umemoto T, Matsuo J, Harai R, Kihara Y, Nakamura E, Tada N, Sato T, Takaku T, Shimono A, Takizawa H, Nakagata N, Mori S, Kurokawa M, Tenen DG, Osato M, Suda T, Komatsu N.	Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors.	J Exp Med		[Epub ahead of print]	2019

Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamazaki H.	Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia.	Int J Hematol	109(6)	711-717	2019
Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Takaoka K, Maki H, Muddineni SSNA, Wang CQ, Suzushima H, Kawakita M, Asou N, Matsuoka M, Kurokawa M, Osato M, Suda T.	TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability.	Br J Haematol		[Epub ahead of print]	2019
Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, Naoe T; New TARGET investigators.	Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system.	Int J Hematol	109(4)	426-439	2019
Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, Nishi H, Honda K, Hinata M, Toyama K, Nangaku M, Kurokawa M.	Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease.	Ann Hematol		[Epub ahead of print]	2019
Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno T, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M.	A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination.	Leukemia		[Epub ahead of print]	2019
Uni M, Kurokawa M.	Role of ASXL1 mutation in impaired hematopoiesis and cellular senescence.	Oncotarget	9(96)	36828-36829	2018

Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, Ishikawa T, Seike M, Katsube T, Ochiai T, Kimura K, Fukuhara T, Kano T, Nagata T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M.	Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures.	Clin Gastroenterol Hepatol	17(6)	1192-1200	2019
Dumas PY, Mansier O, Prouzet-Mauleon V, Koya J, Villacreces A, Brunet de la Grange P, Luque Paz D, Bidet A, Pasquet JM, Praloran V, Salin F, Kurokawa M, Mahon FX, Cardinaud B, Lippert E.	MiR-10a and HOXB4 are overexpressed in atypical myeloproliferative neoplasms.	BMC Cancer	18(1)	1098	2018
Senda N, Miyagaki T, Oka T, Itoigawa A, Kikuchi K, Kobayashi T, Nakamura F, Kurokawa M, Sugaya M, Sato S.	Case of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, accompanied by Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma.	J Dermatol	46(5)	e161-e163	2019
Taoka K, Arai S, Kataoka K, Hosoi M, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Aixinjueluo W, Kobayashi T, Kumano K, Yoshimi A, Otsu M, Niwa A, Nakahata T, Nakauchi H, Kurokawa M.	Using patient-derived iPSCs to develop humanized mouse models for chronic myelomonocytic leukemia and therapeutic drug identification, including liposomal clodronate.	Sci Rep	8(1)	15855	2018
Harashima S, Yoneda R, Horie T, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, Yoshiuchi K.	Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale (PACT) and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant		[Epub ahead of print]	2018
Aoki T, Yamada A, Takahashi M, Niikura R, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M, Momose T, Fukayama M, Koike K.	Development and internal validation of a risk scoring system for gastrointestinal events requiring surgery in gastrointestinal lymphoma patients.	J Gastroenterol Hepatol	34(4)	693-699	2019

Matsuda K, Koya J, Arai S, Nakazaki K, Nakamura F, Kurokawa M.	Cyclosporine Therapy in Patients with Transfusion-independent Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis.	Intern Med	58(3)	355-360	2019
Ebisawa K, Koya J, Nakazaki K, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M.	Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders.	Clin Chim Acta	486	374-380	2018
Matsuda K, Honda A, Arai S, Maki H, Nakazaki K, Kurokawa M.	Retrospective analysis on transient recurrence of steroid-sensitive acute graft-versus-host disease.	Bone Marrow Transplant	54(2)	316-319	2019
Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, Ochiai T, Fukuhara T, Kano T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M.	A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation.	J Gastroenterol	54(2)	171-181	2019
Chiba A, Toya T, Mizuno H, Tokushige J, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M.	Chronic myelogenous leukemia presenting with central nervous system infiltration, successfully treated with central nervous system-directed chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation.	Int J Hematol	108(6)	640-646	2018
Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M.	Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan.	Haematologica	103(11)	1815-1824	2018

Uni M, Masamoto Y, Sato T, Kamikubo Y, Arai S, Hara E, Kurokawa M.	Modeling ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant PRC1-mediated histone modification.	Leukemia	33(1)	191-204	2019
Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.	Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study.	Leuk Res	74	137-143	2018
Koya J, Kurokawa M.	[Functional role of DNMT3A mutation in acute myeloid leukemia].	Rinsho Ketsueki	59(5)	602-610	2018
Oka T, Miyagaki T, Nakamura R, Funamizu K, Sugaya M, Ebisawa K, Koya J, Kurokawa M, Sato S.	Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as giant ulcers on the leg.	Clin Exp Dermatol	43(8)	930-933	2018
Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, Chiba A, Fujioka Y, Kurokawa M, Koike K, Fukayama M.	Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder.	Pathol Res Pract	214(7)	1051-1055	2018

Masamoto Y, Kurokawa M.	Targeting chronic myeloid leukemia stem cells: can transcriptional program be a druggable target for cancers?	Stem Cell Investig	5	10	2018
Suzuki Y, Honda A, Nakazaki K, Mizuno H, Ikemura M, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M.	Histological transformation of MALT lymphoma to plasma cell leukemia after rituximab-containing therapy.	Ann Hematol	97(7)	1297-1298	2018
Yoshinaga N, Kanda J, Aisa Y, Hagiwara S, Mori T, Fukuda T, Ishida Y, Hashimoto H, Iwato K, Kanda Y, Kurokawa M, Nakazawa H, Ota S, Uchida N, Ichinohe T, Atsuta Y, Takaori-Kondo A.	Impact of HIV Infection on Transplant Outcomes after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study of Japanese Registry Data.	Biol Blood Marrow Transplant	24(8)	1596-1601	2018
Yasunaga M, Taoka K, Nakagawa H, Yamada A, Abe H, Jona M, Nishikawa M, Nakazaki K, Yatomi Y, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M.	Eculizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review.	Ann Hematol	97(8)	1513-1515	2018
Toyama K, Yasumoto A, Nakamura F, Arai S, Kurokawa M.	The Development of Acute Systemic Multiple Thrombosis after Achieving Remission during Systemic Glucocorticoid Therapy for Acquired Hemophilia A.	Intern Med	57(15)	2237-2241	2018
Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M.	Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia.	Ann Hematol	97(5)	917-919	2018

Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, Okugawa S, Nakamura F, Moriya K, Kurokawa M.	Three cases of <i>Candida fermentati</i> fungemia following hematopoietic stem cell transplantation.	J Infect Chemother	24(7)	576-578	2018
Osumi T, Tsujimoto SI, Nakabayashi K, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Uchiyama T, Nagasawa J, Goyama S, Yoshioka T, Tomizawa D, Kurokawa M, Matsubara Y, Kiyokawa N, Matsumoto K, Hata K, Kato M.	Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality.	Pediatr Blood Cancer	65(6)	e26959	2018
Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y.	Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan.	Biol Blood Marrow Transplant	24(4)	840-848	2018
Karakawa A, Taoka K, Kaburaki T, Tanaka R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M.	Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma.	Br J Haematol	183(4)	668-671	2018
Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K.	Polymorphic lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome.	Mod Rheumatol	28(4)	621-625	2018

正本 庸介, 黒川 峰夫	限局期濾胞性リンパ腫に対する治療と放射線照射後化学療法の意義	血液内科	78 卷 3 号 9	424-42	2019
遠山 和博, 黒川 峰夫	限局期古典的ホジキンリンパ腫に対する中間 PET に基づく層別化治療	血液内科	78 卷 3 号 3	419-42	2019
遠山 和博, 黒川 峰夫	リンパ形質細胞性リンパ腫に対するボルテゾミブ	血液内科	77 卷 5 号 7	683-68	2018
正本 庸介, 黒川 峰夫	濾胞性リンパ腫に対する初回治療の選択 R-CVP vs. R-CHOP vs. R-FM のフォローアップデータ(FOLL05 試験)を踏まえて	血液内科	77 卷 5 号 2	677-68	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	急性骨髄性白血病の微小残存病変評価と予後	血液内科	77 卷 5 号 2	627-63	2018
本田 晃, 黒川 峰夫	慢性GVHD制御におけるATGの役割	血液内科	77 卷 1 号 1	137-14	2018
遠山 和博, 黒川 峰夫	PD-1/PD-L1 に関する最近の基礎的知見	血液内科	77 卷 1 号 0	126-13	2018

正本 庸介, 黒川 峰夫	Double-hit リンパ腫(DHL)に対する最適なレジメンの考え方	血液内科	77 巻 1 号	114-12 0	2018
宮内 将, 黒川 峰夫	TKI 抵抗性 CML 細胞の新たなマーカー ADAM8	血液内科	77 巻 1 号	109-11 3	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	【再生不良性貧血の関連疾患と注目される血球減少症】 低リスク MDS の貧血に対する TGF- $\beta$ 阻害薬 luspatercept の臨床効果 (PACE-MDS 試験)	血液内科	77 巻 1 号	48-53	2018
小林 隆, 南谷 泰仁, 荒井 俊也, 黒川 峰夫	【再生不良性貧血の関連疾患と注目される血球減少症】 わが国における低形成性 MDS の実態	血液内科	77 巻 1 号	43-47	2018
古屋 淳史, 黒川 峰夫	New insights into AML biology 急性骨髄性白血病における DNMT3A 変異の機能的役割	臨床血液	59 巻 5 号	602-61 0	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	低リスクの MDS の治療 エリスロポエチン受容体作動薬反応性と予後	血液内科	76 巻 5 号	688-69 3	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	【ガイドライン改訂にみるがん診療の変遷】 臓器別がん診療・治療ガイドライン 造血器腫瘍診療ガイドライン	腫瘍内科	21 巻 4 号	435-44 1	2018

Araki M, Yang Y, Imai M, Mizukami Y, Kihara Y, Sunami Y, Masubuchi N, Edahiro Y, Hironaka Y, Osaga S, Ohsaka A, Komatsu N.	Homomultimerization of mutant calreticulin is a prerequisite for MPL binding and activation.	Leukemia.	33(1)	122-31	2019
小松則夫	JAK 阻害薬における感染症とその対策.	血液フロンティア	5	49-58	2018
Watanabe N, Takaku T, Takeda K, Shirane S, Toyota T, Koike M, Noguchi M, Hirano T, Fujiwara H, Komatsu N.	Dasatinib-induced anti-leukemia cellular immunity through a novel subset of CD57 positive helper/cytotoxic CD4 T cells in chronic myelogenous leukemia patients.	Int J Hematol.	108(6)	588-97	2018
Watanabe N, Kitahara H, Iwao N, Ohta Y, Koike M, Komatsu N.	Retroperitoneal relapse in an older patient with multiple myeloma during pomalidomide and dexamethasone treatment.	Geriatr Gerontol Int	18(6)	977-9	2018
Takei H, Edahiro Y, Mano S, Masubuchi N, Mizukami Y, Imai M, Morishita S, Misawa K, Ochiai T, Tsuneda S, Endo H, Nakamura S, Eto K, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N.	Skewed megakaryopoiesis in human induced pluripotent stem cell-derived haematopoietic progenitor cells harbouring calreticulin mutations.	Br J Haematol.	181(6)	791-802	2018
Takaku T, Iriyama N, Mitsumori T, Sato E, Gotoh A, Kirito K, Noguchi M, Koike M, Sakamoto J, Oba K, Komatsu N.	Clinical Efficacy and Safety of First-Line Dasatinib Therapy and the Relevance of Velocity of BCR-ABL1 Transcript Decline for Achievement of Molecular Responses in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Report from the Juntendo Yamanashi Cooperative Study Group.	Oncology.	94(2)	85-91	2018

Ochiai T, Yasuda H, Araki M, Misawa K, Morishita S, Nudejima M, Hironaka Y, Shirane S, Edahiro Y, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N.	The 2014 BCSH criteria and the 2016 WHO criteria for essential thrombocythemia: A comparison in a large-scale cohort.	Eur J Haematol.	100(6)	544-9.	2018
Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Shirane S, Edahiro Y, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N.	Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms.	Int J Hematol	107(6)	673-80	2018
Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Oritani K, Akashi K, Okada H, Amagasaki T, Suzuki K, Yonezu T, Komatsu N.	Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis.	Int J Hematol	107(1)	92-7	2018
青田泰雄, 後藤明彦, 奥田優子, 本田匡宏, 渡辺直紀, 安藤純, 小松則夫.	繰り返す再燃に pomalidomide, carfilzomib が奏効したアミラーゼ産生型多発性骨髄腫.	臨床血液	59(7)	865-71	2018
枝廣陽子, 後藤明彦, 稲野資明, 筒井深雪, 築根豊, 安田肇, 小松則夫.	Pomalidomide が著効し輸血依存から離脱した原発性骨髄線維症.	臨床血液	59(3)	323-5	2018
桐戸敬太, 小池道明, 野口雅章, 木崎昌弘, 杉本由香, 片山直之, 土橋史明, 薄井紀子, 小松則夫.	骨髄増殖性腫瘍症例および健常者を対象にした 新規 JAK2 V617F 変異量測定キットの臨床性能試験.	臨床血液	59(6)	669-74	2018
Yasuda H, Tsutsui M, Ota Y, Tanaka M, Komatsu N.	Indolent T-lymphoblastic proliferation concomitant with acinic cell carcinoma mimicking T-lymphoblastic lymphoma: case report and literature review.	Histopathology	72(5)	862-6.	2018

Watanabe N, Gotoh A, Shirane S, Hamano Y, Hirai Y, Shimizu M, Nakamura A, Matsumoto K, Morita K, Mori T, Ohsaka A, Komatsu N.	Breakthrough Exophiala dermatitidis infection during prophylactic administration of micafungin during second umbilical cord blood transplantation after graft failure.	Transpl Infect Dis	20(2)	e12833	2018
Edahiro Y, Ando J, Suzuki T, Fukumura Y, Masuda A, Sakayori S, Takeda J, Maruyama Y, Makino S, Itakura A, Komatsu N.	Multiple Placental Infarcts in a Pregnant Woman with Essential Thrombocythemia.	Internal Medicine	57(24)	3647-50	2018
Araki M, Komatsu N.	Mutant molecular chaperone activates cytokine receptor as a homomultimer .	Oncotarget	9(81)	35201-2	2018
Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Hori T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Hori H9, Yumura-Yagi K, Hara J16, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS).	Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Int J Hematol	109(4)	477-482	2019
Tomizawa D, Tanaka S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hiramatsu H, Kiyokawa N, Miyachi H, Horibe K, Saito AM, Taga T, Adachi S.	Evaluation of high-dose cytarabine in induction therapy for children with de novo acute myeloid leukemia: a study protocol of the Japan Children's Cancer Group Multi-Center Seamless Phase II-III Randomized Trial (JPLSG AML-12).	Jpn J Clin Oncol.	48(6)	587-593	2018
Koh K, Kato M, Saito AM, Kada A, Kawasaki H, Okamoto Y, Imamura T, Horibe K, Manabe A.	Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: protocol for a nationwide multicenter trial in Japan.	Jpn J Clin Oncol.	48(7)	684-691	2018

Kurosawa H, Tanizawa A, Muramatsu H, Tono C, Watanabe A, Shima H, Ito M, Yuza Y, Hamamoto K, Hotta N, Okada M, Saito AM, Manabe A, Mizutani S, Adachi S, Horibe K, Ishii E, Shimada H.	Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Pediatr Blood Cancer.	65(12)	e27368	2018
--	--	-----------------------	--------	--------	------

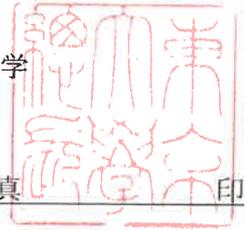
平成 31 年 4 月 11 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 黒川 峰夫・クロカワ ミネオ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 小松 則夫 (コマツ ノリオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
  - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部附属病院・講師  
（氏名・フリガナ）片山 義雄・カタヤマ ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

- （留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
名古屋医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 直江 知樹



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター臨床研究企画管理部臨床疫学研究室・室長  
(氏名・フリガナ) 齋藤 明子・サイトウ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。